Aus der Medizinischen Universitäts-Klinik zu Rostock
(Direktor: Professor Dr. Hans Curschmann.)

Ueber das morphologische Verhalten des Blutes bei Carcinom.

DISSERTATION

ZUR
ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
DER
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT ROSTOCK

VORGELEGT VON
RUDOLF KOCH

1931

Buchdruckerei Thiele, Lippstadt/Westf.

Aus der Medizinischen Universitäts-Klinik zu Rostock
(Direktor: Professor Dr. Hans Curschmann.)

Ueber das morphologische Verhalten des Blutes bei Carcinom.

DISSERTATION

ZUR
ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
DER
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT ROSTOCK

VORGELEGT VON
RUDOLF KOCH

1931

Buchdruckerei Thiele, Lippstadt/Westf.

Referent: Prof. Dr. Curschmann.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet!

Das häufige Auftreten einer Anaemie und Hyperleukozytose im Symptomenbilde eines Carcinoms hat schon manche Untersucher auf den Gedanken gebracht, etwaige morphologische Veränderungen des Blutes für die Diagnose des Ca. zu verwerten; dies um so mehr, als die Versuche mittels biologischer Methoden, insbes. der Sero- und Kutandiagnostik, die Erkennung des Ca. zu fördern, bisher ohne sicheren Erfolg waren. Während nun über das Vorkommen der beiden oben genannten Symptome ziemliche Einmütigkeit herrschte, gingen die Befunde bezüglich der Veränderungen des qualitativen, speziell weißen Blutbildes weit auseinander. Strauß und Rohnstein wiesen als erste auf die ausgesprochene Verminderung des uninucleären, speziell lymphozytären Mischungsquotienten im Verlaufe einer Carcinomerkrankung hin. Oswald Müller bestätigte den Befund, und zuletzt wies Moewes in seinen Untersuchungen mit aller Deutlichkeit auf diese Tatsache hin und suchte sie auch diagnostisch zu verwerten.

Diesen Befunden von Strauß und Rohnstein widersprach Grawitz, da er gerade die einkernigen Leukozyten kleiner und großer Form vermehrt fand. Auch Kurpjuweit war der Ansicht, daß das Blutbild bei Ca. kein einheitlich verändertes sei und der Prozentwert der einzelnen Leukozytenarten nur geringe Abweichungen von der Norm aufweise.

Laveden untersuchte an einem großen Material das Blutbild nicht kachektischer Ca.-Kranker und fand in 64% der Fälle keine besondere Abweichung von der Norm. „Die Leukozytose und Polynucleose ließen sich immer durch Secundärinfektion des ulcerierten Tumors oder durch Behinderung der Nahrungsaufnahme infolge der Tumorlokalisation erklären.“ Zahlreiche Angaben in der Literatur sprechen sich teils für, teils gegen die Annahme typischer Veränderungen im Blutbild bei Ca.-Kranken aus. Aber immer wieder, wie auch bei dem letztgenannten Autor, stellt die große Mehrzahl der Untersucher das Auftreten einer Polynucleose fest, ohne daß diese Tatsache jedesmal besonders hervorgehoben wird. — Von anderen Leukozytenarten haben einige Autoren bisweilen eine Eosinophilie, andere eine Monozytose gefunden. Einheitlich, mit wenigen besonderen Ausnahmen, wird in der haematologischen Literatur der Blutbefund eigentlich nur in jenen Fällen von Carcinom beschrieben, die mit Knochenmarkmetastasen einhergehen. Jedenfalls lehrt die Durchsicht der Literatur bis in die neueste Zeit, daß die Blutbefunde und damit die Meinungen über den diagnostischen Wert des haematologischen Bildes außerordentlich differieren. Es schien deshalb angezeigt, dieser Frage auf Grund eines großen, eigenen Materials, das einheitlich untersucht worden war, nachzugehen.

Im einzelnen sollen die Befunde und Widersprüche der bisherigen Untersucher im Zusammenhang mit meinen Untersuchungen besprochen werden.

Ich habe das Material der hiesigen medizinischen Klinik aus den letzten 10 Jahren zusammengestellt und das Blutbild in **223 Fällen** von Carcinom verschiedenster Lokalisation registriert. In fast allen Fällen wurde die Diagnose durch die Operation oder Autopsie gesichert; in anderen sprach der klinische, inbes. der Röntgenbefund und der Verlauf mit völliger Sicherheit für das Bestehen eines Ca. In der Mehrzahl der Fälle wurde das Blut mehrfach, z. T. fortlaufend untersucht.

Eine kurze Vorbemerkung über die Ursache der nun zu besprechenden groben Blutveränderungen: von Naegeli, Lazarus, Teilhaber, Rosenow u. a. sind sie im wesentlichen als spezifisch toxische Produkte des betr. Tumors gedeutet worden. Auch wir möchten unbedingt an eine toxogene Wirkung der Tumoren auf das Blut glauben und die Meinung anderer (meist älterer) Autoren ablehnen, die die Blutveränderungen bei Krebsigen eher auf Blutverluste, Unterernährung, mechanische Momente u. a. zurückführen wollten. Dabei ist zuzugeben, daß natürlich schwerblutende Tumoren besonders rasch zu schwerer Anaemie führen.

Betrachten wir nun an unserem Material das rote Blutbild, so sehen wir folgendes: Erythrozyten wurden in 212 Fällen gezählt. In 105 Fällen, also in 50%, lag ihre Zahl über 4 Millionen, davon 23 mal über 5 Millionen, zwischen 3 und 4 Millionen lagen 72 Fälle, und unter 3 Millionen 35 Fälle, davon 10 Fälle unter 2 Millionen. Der niedrigste Wert betraf ein Ca. ventriculi mit 958000 roten Blutkörperchen.

Nehmen wir die Zahl von 3 000 000 als obere Grenze einer ausgesprochenen Anaemie und fassen wir die Fälle mit roten Blutkörperchen zwischen 3 und 4 Millionen als Anaemie leichteren Grades auf, so stehen diesem 105 Fälle gegenüber, bei denen von einer Anaemie nicht die Rede sein kann. Ebenso wie das Auftreten einer Anaemie (kachektische Anaemie) im Verlaufe eines Ca. bekannt ist, so ist auch der Befund normaler und übernormaler Erythrozytenwerte etwas ganz Gewöhnliches. So fand Cabot unter seinen 72 Fällen 34 mal über 4 Millionen Erythrozyten und 19 mal mehr als 5 Millionen rote Blutkörperchen; Naegeli bei einem Rectum-Ca. 5½ Millionen, bei einem Cardia-Ca. 7 Millionen rote Blutkörperchen, Vierth in 10 unter 50 Fällen über 5 Millionen. Auch Oswald Müller fand in der Hälfte seiner 20 Fälle normale Erythrozytenwerte. In den übrigen Fällen war die Zahl der Erythrozyten bedeutend herabgesetzt. Die geringsten Werte zeigten bei ihm ein blutendes Uterus-Ca. mit 1 900 000 Erythrozyten und ein blutendes Magen-Ca. mit 1 920 000 Erythrozyten. Sehr selten sind Erythrozytenwerte unter 1 Million, aber ihr Vorkommen widerlegt den von Henry aufgestellten Satz, daß die Zahl der roten Blutkörperchen beim Magen-Ca. niemals unter 1,5 Millionen sinke, während bei tödlich verlaufenden Fällen von perniciöser Anaemie die Erythrozytenzahl stets weniger als 1 Million betrage. In meinem Material habe ich nur einen Fall unter 1 Million Erythrozyten finden können und zwar ein blutendes Magen-Ca. mit 958 000 roten Blutkörperchen und einem Hämoglobingehalt von 18%. Von Limbeck fand bei einem blutenden Pylorus-Ca. zweimal Werte unter 1 Million Erythrozyten, Frese 13% Hämoglobin bei 800 000 und

12% Hämoglobin bei 681.000 Erythrozyten, Naegeli bei einem Magen-Ca. 12% Hämoglobin mit 1 020 000 Erythrozyten.

Der Hämoglobingehalt der roten Blutkörperchen ist in den meisten Fällen vermindert, der Prozentwert fiel in fast allen Fällen, wo die Erythrozytenzahl unter 2 000 000 gesunken war, unter 30. Den niedrigsten Hämoglobinwert hatte 1.) ein Ca. ovarii mit 11,8% Hb., 2 054 000 Erythrozyten und 0,3 Färbe-Index; 2.) ein 70 jähriger Mann mit Magen-Ca. und zahlreichen Metastasen und Kachexie. Keine nachweisbare Blutung: Hämoglobin 15,9%, Erythrozyten 3 216 000, Färbe-Index 0,25; 3.) ein inoperables Magen-Ca. ohne nachweisbare Blutung: Hämoglobin 16,3%, Erythrozyten 1 472 000, Färbe-Index 0,57. Niedrige Werte fand ich ferner bei dem schon erwähnten blutenden Magen-Ca. mit 958 000 Erythrozyten und 18% Hämoglobin und zwei weiteren blutenden Magen-Ca.-Fällen mit Hämoglobin 20,1%, Erythozyten 2 180 000, Färbe-Index 0,47 bezw. Hämoglobin 22%, Erythrozyten 1 526 000, Färbe-Index 0,73.

Der Färbe-Index lag in diesen Fällen also immer unter 1, ja wir sehen, daß er sogar abnorm niedrig liegt, abgesehen von einem Fall zwischen 0,25 und 0,73. Diese Beobachtung des verminderten Färbe-Index der Erythrozyten — im Gegensatz zur Erhöhung desselben bei perniciöser Anaemie — stimmt überein mit vielen Angaben in der Literatur. So betonten Strauß und Rohnstein, daß die Oligochromaemie meist frühzeitiger und intensiver auftrat, als die Verminderung der roten Blutkörperchen. Bei ihnen betrug der Hämoglobingehalt im Mittel 40%. Dabei ist zu bemerken, daß sie fast nur ausgesprochen anaemische Fälle untersuchten. Den niedrigsten Wert mit 20% fanden sie viermal und zwar in 3 Fällen von Ca. uteri und einem von Ca. ventriculi.

Ebenso schreibt Oswald Müller, daß nur in den seltensten Fällen die Zahl der roten Blutkörper in demselben Verhältnis gesunken sei wie der Hämoglobingehalt. Bei 2 Fällen von Uterus-Ca. fand er ihn doppelt so stark gesunken, wie die Zahl der roten Blutkörperchen. Keineswegs aber trifft die Angabe Engelsens zu, daß ganz allgemein der Hämoglobingehalt doppelt so stark abnehme, als die Zahl der roten Blutkörperchen. Ebenso wenig darf man dem Satz Haeberlein's zustimmen, der meinte, daß ein Hämoglobigehalt über 60% die Anwesenheit eines Magenkrebses ausschließe. Fand ich doch unter 211 Fällen nur 60 mal einen Hämoglobingehalt unter 60%, davon 24 unter 40% und 12 unter 30%, und in nicht weniger als 17 Fällen lag er über 100%. Aber soviel glaube ich auch aus unseren Befunden entnehmen zu können: wenn bei einem Ca. erst eine Anaemie eingetreten ist, so sinkt der Hämoglobingehalt schneller als die Erythrozytenzahl; während bei höheren bezw. normalen Erythrozytenwerten der Hämoglobingehalt meistens ein entsprechender ist, der Färbe-Index also = 1 oder nahe an 1 liegt.

Die Anaemie, das ist in der Literatur zumeist betont worden, trägt also den Charakter der sekundären Anaemie. In 27 Fällen unserer Klinik lag allerdings der Färbe-Index über 1, wenn auch meist unerheblich. Diese geringe Erhöhung des Färbe-Index über 1 darf man aber deshalb diagnostisch nicht überschätzen, weil unsere

klinischen Hämoglobinbestimmungen (Sahli, Gowers, Autenrieth etc.) immerhin nicht arm an Fehlerquellen sind.

Uebrigens wird man aus dem klinischen Befund und Verlauf des Falles die Diagnose trotz des erhöhten Färbe-Index fast immer stellen können. In der Literatur sind mehrere Ca.-Fälle beschrieben, bei denen nach dem Blutbefund die Diagnose auf perniciöse Anaemie gestellt werden mußte. Zadek nahm in seinen beiden Fällen eine von den weichen zerfallenen Krebsmassen ausgehende toxische Wirkung als Ursache an. Weinberg veröffentlichte einen an der hiesigen Klinik beobachteten Fall von Magen-Ca. mit ausgesprochenem perniciös-anaemischen Blutbild, desgl. Vierth. Beide nehmen ein Nebeneinander der beiden Krankheiten an. Auch Hans Curschmann hat zwei Fälle von perniciöser Anaemie beobachtet, bei denen nachweislich erst in späten Stadien ein (kleines) Magenkarzinom hinzutrat, das dann den Blutbefund im Sinne des carcinomatösen änderte.

Unter unserem Material befindet sich folgender Fall: Ein 68 jähriger Mann, der seit 3 Jahren mit Zungenschmerz, Paraesthesien in den Beinen klinisch den Verdacht auf eine perniciöse Anaemie erweckte, zeigt röntgenologisch und bei der Sektion ein Magen-Ca. Der Blutbefund war bei der Aufnahme folgender: Erythrozyten 4 168 000, Hämoglobin 98%, Färbe-Index 1,19, Leukozyten 3 600. Polynukleäre 39%, Lymphozyten 54%, Eosinophile 1%, Monozyten 4%, Mastzellen 2%. Eine Anaemie war somit nicht vorhanden, und auch sonst sprach der Blutbefund nicht eigentlich für eine perniciöse Anaemie. Ob er sich unter dem Einfluß des Ca. geändert hat, wie Vierth es an einem Fall beobachtet hat, kann nicht entschieden werden, da frühere Blutbefunde von dem Patienten nicht bekannt waren und er bald nach der Aufnahme wieder entlassen wurde. Am meisten ähnelt dem Blutbild der perniciösen Anaemie der Blutbefund bei Carcinose des Knochenmarks, doch werde ich später darauf zurückkommen.

Morphologische Veränderungen an den roten Blutkörperchen traten sehr häufig dann auf, wenn ihre Zahl unter 3 Millionen gesunken war, seltener bei höheren Werten. Und zwar am häufigsten (in 28 Fällen) war eine mehr oder weniger starke Anisozytose feststellbar. Eine Poikilozytose und Polychromasie traten relativ selten auf. Strauß und Rohnstein fanden, daß die Anisozytose im allgemeinen mit der Schwere des Falles gleichen Schritt hält, hingegen die Poikilozytose im Gegensatz zur perniciösen Anaemie, wo sie schon relativ frühzeitig typisch ausgeprägt ist, nur selten in ausgeprägter Form beobachtet werden konnte.

Normoblasten wurden 8 mal gefunden und zwar meist in Fällen mit schwerer Anaemie. Nur einmal betrug die Zahl der roten Blutkörperchen dabei 4,5 Millionen bei einem Ca. ventriculi. Strauß und Rohnstein fanden unter 35 Fällen 10 mal kernhaltige rote Blutkörperchen, zweimal kurz vor dem Exitus letalis Megaloblasten. Wie schon gesagt, waren ihre Fälle durch starke Anaemie ausgezeichnet, während Reinbach in seinen nicht durch schwere Kachexie gekennzeichneten 10 Fällen von Magen-Ca. nie-

mals kernhaltige rote Blutkörperchen fand. O. Müller sah in seinen Fällen keine.

Betrachten wir nun die Fälle mit den extrem niedrigen oder hohen Erythrozyten- und Hämoglobinwerten, also die Fälle unter 2 und über 5 Millionen Erythozyten etwas genauer, so sehen wir folgendes: Sämtliche 23 Fälle mit Erythrozyten über 5 Millionen zeigten mit Ausnahme eines 82jährigen Mannes mit Ca. ventriculi einen leidlichen Allgemeinzustand, obwohl sich die Anamnese durchschnittlich ½ Jahr zurückverfolgen ließ. In 13 Fällen waren ausgedehnte Metastasen nachweisbar. Diese letzteren Fälle betrafen Carcinome der verschiedensten Lokalisation: Mamma-, Oesophagus-, Cardia-, Lungen-, Pankreas- und 4 Magencarcinome. 7 Magencarcinome und je 1 Rectum-, Uterus- und Mamma-Ca. hatten keine oder nur geringe Metastasen.

Betrachten wir demgegenüber die 10 Fälle mit Erythrozyten unter 2 Millionen, so handelte es sich hier mit Ausnahme eines Falles von Knochenmarks-Ca. (primär Prostata?) ausschließlich um Magencarcinome. Alle zeigten deutliche Kachexie. In 3 Fällen mit kurzfristiger Anamnese war Blut im Stuhl nachweisbar. Die Anaemie ist dadurch erklärbar. Von den übrigen 7 Fällen, die ausgedehnte Metastasen aufwiesen, konnte während der Zeit der Beobachtung in 4 Fällen kein Blut im Stuhl nachgewiesen werden. Und hier müssen wir zur Erklärung der Anaemie die von den meisten Autoren angenommene Toxinwirkung des Tumors heranziehen. Spricht man aber von einer Toxicität des Tumors, so muß man für die erstbeschriebenen Fälle mit dem günstigen Blutbefund eine relative Gutartigkeit des Prozesses annehmen trotz ebenso starker Ausbreitung der Metastasen. Bei kritischer Beobachtung fällt aber auf, daß es sich in jenen Fällen zum größten Teil um Tumoren außerhalb des Magen-Darmkanals handelt, bei denen ich, abgesehen von blutenden Uteruscarcinomen und einem Ovarial-Ca., niemals so extrem niedrige Erythrozytenzahlen fand. Beispielsweise konstatierten wir unter unseren 10 Lungencarcinomen Werte für rote Blutkörperchen, die niemals unter 3,5 Millionen, dagegen 7 mal über 4 Millionen lagen. Die Fälle mit Erythrozyten unter 2 Millionen sind dagegen fast ausschließlich Magencarcinome, bei denen occulte Blutungen leicht dem Nachweis entgehen. Es wird die Tatsache der stärkeren Anaemie bei Magencarcinomen auch damit in Zusammenhang gebracht, daß infolge der Möglichkeit größerer Ausdehnung und leichteren Zerfalls der Tumor auch eine größere Giftwirkung entfalten kann. Roesingh, der die Ursache der Anaemie bei Ca. untersuchte und eine Schädigung der Knochenmarksfunktion annahm, glaubt auch an die Möglichkeit verlangsamter Neubildung der Blutkörperchen infolge der allgemeinen Entkräftung des Körpers. Nach meinem Befund möchte ich annehmen, daß beim Magencarcinom die durch chronische Blutung einmal eingetretene Anaemie unterhalten wird durch die Schädigung der Knochenmarksfunktion infolge Toxinwirkung. Denn daß eine solche besteht, müssen wir auch für jene Fälle annehmen, die eine geringere Anaemie zeigen, ohne daß Blutungen nachweisbar sind.

Das Vorkommen einer Leukozytose bei Carcinom ist bekannt. Als Ursache wird neben toxischer Wirkung des Tumors

hauptsächlich die Sekundärinfektion angeschuldigt, ja manche Autoren wollen sie nur durch letztere erklären oder durch die toxische Kachexie (kachektische Leukozytose). Daß dieses Verhalten aber keineswegs die Regel ist, geht schon aus den Angaben Naegeli's hervor, der mitteilt, daß manche Carcinome dauernd ohne Leukozytose verlaufen, in seltenen Fällen sogar mit erniedrigten Leukozytenzahlen. Daß dies letztere garnicht so selten der Fall ist, geht auch aus den Untersuchungen Fr. Weinberg's hervor, der unter 60 Fällen 13 mal (= 21,66%) eine Leukopenie fand, 23 mal normale Werte und 24 mal eine Leukozytose. Vierth fand viermal Werte unter 6000. Kurpjuweit fand bei 10 Magen-Ca.-Fällen einen Mittelwert von 9090 Leukozyten, Schneyer unter 18 Magen-Ca.-Fällen Werte zwischen 5840 und 10 800 Leukozyten, also ganz normale Zahlen.

In unserem Material fand ich unter 209 Fällen 21 mal eine ausgesprochene Leukoponie, d. h. Werte unter 4000 Leukozyten. In 125 Fällen (= 60%) lagen die Werte zwischen 4 und 10 000, und nur in 63 Fällen (= 30%) fand ich Leukozyten über 10 000, davon 9 mal über 20 000. Die niedrigsten Werte zeigten 6 Magencarcinome mit Leukozytenzahlen zwischen 1488 bis 2933. Davon wiesen 3 Fälle ausgeprägte Anaemie mit Kachexie und ein Fall ausgedehnte Metastasen auf. Leukozyten über 20 000 wurden 9 mal gezählt. Sie betrafen 3 Magencarcinome mit 20311, 35444 und 40444 Leukozyten; zwei Lungencarcinome mit 29466 und 44000 Leukozyten; ein Knochenmarksca. mit 43066 Leukozyten und je ein Gallenblasen-, Mamma- und Oesophagusca. mit Leukozyten zwischen 23 und 30 288. Bei den beiden Lungencarcinomen und zwei Magencarcinomen waren weder ausgedehnte Metastasen noch Anaemie nachweisbar. Auch durch Sekundärinfektion kann man so hohe Leukozytenwerte nicht erklären. Bei dem Mamma-Ca. ist jedoch zu erwähnen, daß es kombiniert war mit einer myeloischen Leukaemie mit riesigem Milztumor und Myelozyten zwischen 22 und 27%. Klinische Symptome, die auf Knochenmarksmetastasen schließen ließen, wurden nicht gefunden, sodaß der seltene Fall einer zufälligen Coincidenz beider Krankheiten angenommen werden mußte. Sonnenfeld beschrieb übrigens 2 Carcinome mit leukaemischer Reaktion: ein Ca. hepatis mit Leukozyten zwischen 34 und 104 000 und 14% Metamyelozyten und ein Magen-Ca. mit 112 bezw. 125 000 Leukozyten und 35.2% Myelozyten. Bei der Sektion wurden in seinen Fällen keine Knochenmarksmetastasen gefunden. Er spricht, übrigens ebenso wie Paul Schenk in analogen Fällen, auch nicht von Leukaemie, sondern nur von leukaemischer Reaktion; bedingt durch Reizung des Knochenmarks durch Ca.-Toxine.

Auf Grund unserer Befunde muß ich feststellen, daß die Menge der Leukozyten gänzlich unabhängig ist von der Lokalisation des Tumors. Dies geben auch Strauß und Rohnstein an. Im Gegensatz zu ihnen fand ich aber, daß das Stadium der Krankheit insofern eine Rolle spielt, als in fortgeschrittenen Fällen bei weitem häufiger eine Leukozytose gefunden wird als in Anfangsstadien. Deutlich wird dies bei der Besprechung des qualitativen Blutbildes, in Sonderheit der Lymphozyten, zum Ausdruck kommen.

Es ist schon angedeutet worden, daß als hauptsächlichste Ver-

änderung im qualitativen Leukozytenbild von den meisten Autoren eine Vermehrung der polymorphkernigen Leukozyten gefunden wurde, gleichgültig, ob diese zusammen mit einer Vermehrung der Gesamtleukozytenzahl auftrat oder nicht (Strauß und Rohnstein, Moewes, O. Müller, Vierth, Heine u. a.) Ich weise aber auch auf die durchaus gegenteiligen Angaben von Grawitz, Kurpjuweit, Lavedon u. a. hin. Wie erklären sich diese Widersprüche? Von den erstgenannten Autoren wurde schon angegeben, daß die Vermehrung der Polynucleären dabei immer auf Kosten der Lymphozyten auftrat. Strauß und Rohnstein fanden als Mittelwert für die multinucleären Leukozyten eine Zahl von 83,9%. Dementsprechend sank die Zahl der Uninucleären auf einen Mittelwert von 15 % mit nur 12,5% Lymphozyten. Nur 8 mal unter 50 Zählungen war der multinucleäre Quotient kleiner als 75%. Oswald Müller fand die Zahl der polynucleären Neutrophilen in 14 von 20 Fällen vermehrt und Moewes von 70 Ca.-Fällen verschiedenster Lokalisation 32 mal eine Lymphopenie, 26 mal normale Lymphozytenwerte und 12 mal eine Lymphozytose. Aehnliche Resultate hatten die Untersuchungen von Vierth und Heine. Neubert gibt an, daß das Verhältnis der ein- zu den mehrkernigen weißen Blutkörperchen konstant zu Gunsten der letzteren verschoben ist. Reinbach fand in 16 Fällen von Ca. nur 3 mal einen hohen lymphocytaeren Mischungsquotienten. Auch Weinberg hob in seinen Untersuchungen an der hiesigen Klinik die differentialdiagnostische Bedeutung der Lymphopenie bei Ca. gegenüber dem häufigeren Auftreten einer Lymphozytose bei Achylia gastrica hervor und bei denselben Untersuchungen fand Waledinski für Achylia gastrica einen Mittelwert von 2346 Lymphozyten gegenüber 1491 bei Ca., für die Leukozytengesamtzahl 5468 Zellen bei Achylia gastrica gegenüber 8258 bei Ca., errechnet aus 7 Ca.-Fällen. Entsprechende Angaben finden sich in der Literatur auch bei Rieder, Rosenow, v. Lipowski, v. Limbeck.

Dasselbe Merkmal ist auch gegenüber der perniciösen Anaemie hervorzuheben, wie besonders Heine an der Rostocker Medizinischen Poliklinik (Prof. H. Curschmann) feststellte. Demgegenüber stehen nun die gegenteiligen Angaben von Grawitz, der gerade die Zahl der uninucleären Leukozyten beim Carcinom häufig vermehrt fand. Schon Strauß und Rohnstein stellten fest, daß die Lymphopenie in fortgeschrittenen Fällen von Carcinom am ausgesprochensten war. Sie konnten auch beobachten, daß mit dem Fortschreiten der Kachexie und Metastasenbildung, ganz unabhängig von dem Auftreten einer Leukozytenvermehrung, eine deutliche Verminderung des lymphozytären Mischungsquotienten eintrat, z. B. in einem Fall von Magen-Ca. von 21,2% auf 7,4%, in einem gleichartigen von 12,5% auf 8,8%, von 15 auf 3,8%, von 23,9 auf 12,7%, ähnlich in 2 Fällen von Ca. oesophagei von 16,2 auf 9,6%, von 16,8 auf 6,0%. Aus ihren Blutbefunden geht hervor: je früher das Stadium der Carcinomerkrankung ist, um so eher wird man normale Lymphozytenwerte oder gar eine Lymphozytose erwarten dürfen. Solche „initiale“ Lymphozytose bei Carcinom ist von Tuffier, Milan, Hartmann, Silhol, Besancon und Labbé gefunden und als etwas Typisches angegeben worden.

Bei Berücksichtigung dieser Unterschiede: Initialstadium, fortgeschrittenes Stadium wird man die nächstliegende Erklärung für die teilweise widersprechenden Angaben in der Literatur finden. Und von diesem Gesichtspunkte aus untersuchte ich meine Fälle. Dabei fiel auf, daß die Fälle mit Lebermetastasen oder gar mit primärem Leber-Ca. fast sämtlich eine deutliche Lymphopenie zeigten, sodaß ich anfangs der Leber eine besondere Rolle bei dem Zustandekommen der Lymphopenie zumaß; ähnlich derjenigen bei der noch umstrittenen haemoklasischen Krise Widal's. Mag dies nun der Fall sein oder nur der Ausdruck eines sehr weit vorgeschrittenen Stadiums bzw. der Metastasenbildung, ich berücksichtigte diesen Befund, indem ich den Fällen mit Lebermetastasen 1.) diejenigen mit geringen oder nicht nachweisbaren, 2.) mit ausgedehnten Metastasen (aber ohne Lebermetastasen) gegenüberstellte. Wenn ich den Ausdruck „nicht nachweisbar" gebrauche, so erkennt man die Schwierigkeiten einer genauen Trennung der einzelnen Stadien voneinander, und so ist es auch von praktichem Interese, daß in einzelnen Fällen ein klinisch nachweisbarer Lebertumor (Palpation und Perkussion, Urobilin- und Bilirubinvermehrung im Harn bezw. Blut) sich bei der Sektion nicht als durch Metastasen bedingt herausstellte und in anderen Fällen entgegen den klinischen Symptomen Metastasen nachgewiesen wurden. Ich korrigierte entsprechend den Befund und fand, tabellarisch geordnet, zunächst für Magencarcinome folgendes: Untersucht wurden 150 Fälle.

Magencarcinome:
I. Keine oder geringe Metastasen.

Lymphozyten	über 30%	21—29%	unter 21%	unter 15%
	25 Fälle	35 Fälle	13 Fälle	10 Fälle
	= 30,1%	= 42,2%		= 27,7%

Sa. 83 Fälle

II. Ausgedehnte Metastasen (ohne Lebermetastasen)

	1 Fall	5 Fälle	10 Fälle	6 Fälle
	= 4,6%	= 22,4%		= 73%

Sa. 22 Fälle

III. Mit Lebermetastasen

	2 Fälle	7 Fälle	17 Fälle	19 Fälle
	= 4,4%	= 15,2%		= 80,4%

Sa. 45 Fälle.

Aus dieser Zuammenstellung ergibt sich mit aller Deutlichkeit, daß mit fortschreitender Metastasenbildung die Lymphopenie zunimmt. Wir sehen auch die schon oben erwähnte, im Anfangsstadium auftretende „initiale Lymphozytose" in nicht weniger als 30%,

der eine Lymphopenie von nur 27,7% gegenübersteht bei 42% normaler Lymphozytenzahlen. In den beiden anderen Gruppen finden wir eine Lymphozytose nur in 4,4 bzw. 4,6% der Fälle und deutlich tritt die Zunahme der Lmphopenien in den 73 bzw. 80% der fortgeschrittenen Fälle in Erscheinung. Die bei Vorhandensein von Lebermetastasen in nur 7% häufiger auftretende Lymphopenie ist wohl nicht auf die Funktion bezw. Unterfunktion der Leber zurückzuführen, sondern nur als Ausdruck einer noch weiter vorgeschrittenen Metastasenbildung zu werten. Die relative Lymphopenie hat also, dies ist sehr zu beachten, keineswegs Anspruch darauf, je als Frühsymptom des Ca. zu gelten!

Es ist nun in den letzten Jahren die Frage diskutiert worden: Soll man bei der Verwertung des weißen Blutbildes relative oder absolute Zahlen verwenden?

Schilling, der im Gegensatz zu Moschkowski für die Verwertung relativer Zahlen eintritt, ohne in manchen Fällen die Bedeutung absoluter Zählung zu verkennen, führt folgenden Vergleich an: „Wie der Durchschnitt der Leber z. B. eine bestimmte Correlation von Bindegewebe und Epithel aufweist, die, normal streng eingehalten, und, pathologisch verändert, schnell wieder zu erreichen versucht wird, so ist das Blutbild in seiner relativen Zusammensetzung der histologische Durchschnitt.“ Er hebt die überwiegenden Vorzüge der Bestimmung der relativen Leukozytenzahlen betreffs ihrer größeren Konstanz, klinischen Anschaulichkeit und leichteren Feststellbarkeit hervor. Dazu gibt er an, daß selbst von Anhängern der absoluten Zählung, auch von Moschkowski, fast immer relative Zahlenwerte benutzt wurden.

Ich lasse aber die Resultate, die sich bei der Auszählung der absoluten Werte für die Lymphozyten ergaben, folgen, weil man bei einem Vergleich mit den relativen Zahlen folgende charakteristische Verschiebung der Werte sieht:

138 Magencarcinome.
I. Keine oder geringe Metastasen.

Lymphozyten über 2030	1470—2030	unter 1470	unter 1050
21 Fälle	21 Fälle	19 Fälle	17 Fälle
= 27%	= 27%	= 46%	

Sa. 78 Fälle.

II. Ausgedehnte Metastasen (ohne Lebermetastasen)

3 Fälle	6 Fälle	7 Fälle	5 Fälle
= 14,3%	= 28,6%	= 57,1%	

Sa. 21 Fälle

III. Mit Lebermetastasen.

8 Fälle	8 Fälle	6 Fälle	17 Fälle
= 20,5%	= 20,5%	= 59%	

Sa. 39 Fälle.

Für die Berechnung der absoluten Lymphozytenzahlen habe ich einen Durchschnittswert von 7000 Zellen der Gesamtleukozytenzahl angenommen. Die angegebenen Grenzwerte der absoluten Lymphozytenzahlen entsprechen den Prozentwerten der relativen Lymphozytenzahlen in der ersten Tabelle. Dabei sehen wir nun folgende erhebliche Unterschiede: In der ersten Gruppe (keine oder geringe Metastasen) ist die Zahl der Lymphopenien von 27,7 auf 46% gestiegen, während umgekehrt in den beiden anderen Gruppen die Zahl der Lymphopenien abgenommen hat und zwar von 73 auf 57,1% und bei den Lebermetastasen sogar von 80,4 auf 59%. Entsprechend haben Lymphozytose und normale Zahlen ab- bzw. zugenommen. Dieses Verhalten erklärt sich einzig aus der Höhe der Gesamtleukozytenzahl, die in späteren Stadien beträchtlich höher ist als in Frühstadien, wo wir viel häufiger neben normalen Werten Leukopenien finden. Relative Lymphopenien wurden also infolge Erhöhung der Gesamtleukozytenzahl absolut zu Lymphozytosen. Dies drückte auch Schilling aus, indem er sagte: „Lymphozytosen sind bei Erhöhung der Leukozytenzahl selten relativ nachweisbar, aber bei allen physiologischen und leichten Reizungsleukozyten absolut vorhanden." Dennoch sehen wir auch hier bei absoluter Zählung das überwiegende Auftreten von Lymphopenien. Wissenschaftlich nicht ganz einwandfrei, aber praktisch von größerer Bedeutung ist daher (aus oben genannten Gründen) die Bewertung relativer Zahlenverhältnisse. An sie möchte ich mich, auch der besseren Uebersicht halber, halten bei Besprechung der übrigen Carcinome. Ich lase sie in tabellarischer Uebersicht folgen:

Lokalisation:	Lymphozyten vermehrt:	normal:	Lymphopenie:	Zahl:
Leber-Ca.	—	—	9	9
Galle	1	1	6	8
Pankreas	1	—	3	4
Rectum	3	3	2	8
Prostata	1	1	1	3
Carcin. d. Lymphdr.	—	2	2	4
Uterus	2	2	2	6
Ovarium	1	—	1	2
Mamma	1	—	5	6
Lunge	—	1	8	9
Oesophagus	2	1	—	3
Niere	—	1	—	1
Blase	—	—	3	3
Knochenmark (Metastasen)	3	—	—	3

Wir sehen, daß sämtliche Lebercarcinome Lymphopenien aufweisen mit den niedrigsten Werten von 3,7, 11,12 und 15% Lymphozyten. Ebenso hatten vier Lebercarcinome von Moewes erniedrigte Lymphozytenwerte und eins normale. Auch in den Fällen von Strauß und Rohnstein hatte den niedrigsten Wert ein Ca. hepatis mit 3,8% Lymphozyten, ein anderes mit 8,2%. Auffallend ist die hohe Zahl der Lymphopenien auch beim Gallenblasen-,

Pankreas- und Lungen-Ca., ebenso beim Mamma-Ca. Die Knochenmarkscarcinome sollen gesondert besprochen werden.

Die im Anfangsstadium häufig auftretende Lymphozytose ist als Reizungslymphozytose gedeutet worden. Escherich brachte sie auch mit einer Vermehrung des Lymphstromes in Zusammenhang. Besancon und Labbé führten sie auf toxische und mechanische Reizungen der regionären Lymphdrüsen zurück. Treten weitere Schädigungen durch das Tumorwachstum ein, so kommt es zur Zerstörung der Lymphdrüsen und damit zum Absinken der Lymphozyten im Blut (Naegeli). Moewes äußerte sich dahin, daß es nicht allein die grob erkennbare Zerstörung der Lymphdrüsen, die doch auch nur regionär stattfindet, sei, die die Lymphopenie bedinge. Er nahm vielmehr, ähnlich wie Roessingh es für die roten Blutkörperchen tat, eine Schädigung der Bildungsstätten der Lymphozyten an. Er sagte dann weiter: „daß sich eine Lymphopenie nicht regelmäßig nachweisen läßt, das hängt natürlich von Bedingungen ab, die sich nur durch die Analyse des Einzelfalles aufklären lassen.“ Für seine Untersuchungen stand im Vordergrund des Interesses das konstitutionelle Moment, das sich bei Vorhandensein konstitutioneller Minderwertigkeit fast immer mit dem Auftreten einer Lymphozytose äußerte, aber auffallenderweise bei Ca.-Kranken, wo man sie erwartete, fehlte. Als andere Ursache für das Ausbleiben der Lymphopenie führt er an: lymphatische Stigmata, Komplikationen im Sinne einer postinfektiösen Lymphozytose u. a.

Da ich meine Fälle fast ausschließlich aus früheren Krankengeschichten entnahm, konnte ich sie auf diese Momente nicht prüfen, abgesehen von den Schwierigkeiten, die mit einer derartigen genauen Analyse verbunden sind. Ich untersuchte sie daher in der Hauptsache nach klinischen Gesichtspunkten und suchte Lymphopenie und Lymphozytose 1.) mit der Größe der Metastasenausdehnung, 2.) der Kachexie und 3.) der Länge der Anamnese in Zusammenhang zu bringen. Bezüglich der ersteren verweise ich auf das vorher Gesagte und wiederhole nur, daß mit Zunehmen der Metastasenbildung die Zahl der Lymphopenien steigt. Die Kachexie hält gewöhnlich mit der Metastasenbildung gleichen Schritt. Meist läßt sich dann die Anamnese auch weit zurückverfolgen. Wir haben das vorgeschrittene Stadium vor uns und damit die Lymphopenie. Ich möchte hier noch hinzufügen, was auch andere Autoren aussprechen: daß eine Lymphopenie bei schweren, anaemischen und progressen Fällen im Zweifelsfalle für das Bestehen eines Ca. spricht, eine Lymphozytose dagegen.

Zu den beiden Fällen mit Lymphozytose bei Magen-Ca. mit Lebermetastasen ist zu sagen, daß der eine Fall mit Lues latens kombiniert war. Bei dem anderen handelte es sich um einen Skirrhus der kleinen Kurvatur bei einem 41 jährigen Mann, dessen Beschwerden sich nur einen Monat zurückverfolgen ließen. Die Lymphozytenzahl betrug 37%. Im Zusammenhang hiermit sei bemerkt, daß von 4 Fällen mit Skirrhus drei eine Lymphozytose aufwiesen und nur einer eine Lymphopenie. Dadurch könnte für den einen Fall die Lymphozytose erklärt werden. Ueber den Einfluß der Lues latens für den anderen kann ich nichts sagen. Bei derselben Kombination

in einem zweiten Falle betrug die Zahl der Lymphozyten 28%, war also ebenfalls relativ hoch.

Es bliebe noch die Besprechung der ersten Gruppe (ohne ausgedehnte Metastasen), in der sich Lymphopenie und Lymphozytose in annähernd gleicher Prozentzahl gegenüberstehen (27,7 : 30,1%). Auch hier treffen wir, wenn auch weit seltener, schon ausgeprägte Kachexie. Dabei zeigt sich ein deutlicher Unterschied: In den 25 Fällen mit Lymphozytose war die Kachexie nur einmal ausgeprägt und zwar bei einem 72jährigen Mann, der gleichzeitig an einer Herzinsuffizienz litt. Alle anderen befanden sich in einem leidlichen bis mäßig guten Allgemeinzustand. In 11 Fällen war die Anamnese kurzfristig, d. h. lag unter ¼ Jahr, in den übrigen war sie länger, durchschnittlich ½ Jahr, darunter einer mit einem Recidiv 2 Jahre nach der Operation. Anders verhielten sich dagegen die 23 Fälle mit Lymphopenie. Von ihnen zeigten 17 schon ausgesprochene Kachexie. 17 Fälle hatten eine lange, 6 eine kurzfristige Anamnese, auch von den letzteren zeigten 3 eine Kachexie.

Die Schlüsse, die daraus zu ziehen sind, sind folgende: Die Lymphozytose ist in den 11 Fällen mit kurzfristiger Anamnese als Reizungslymphozytose aufzufassen. Für die anderen 12 Fälle muß man eine relative Gutartigkeit des Prozesses annehmen, da die Anamnese sich häufig länger als ½ Jahr zurückverfolgen ließ, keine Kachexie vorhanden war und man von einer intialen Lymphozytose bei der Länge der Anamnese nicht sprechen kann.— Umgekehrt muß man in dieser Gruppe für alle Fälle mit Lymphopenie eine relative Bösartigkeit, eine besondere Toxizität des Tumors annehmen; dafür spricht die in 75% der Fälle festgestellte Kachexie. Ich betone dabei nochmals, daß eine Metastasenbildung sehr gering oder garnicht vorhanden war, was in mehreren Fällen, die noch zur Operation kamen, bestätigt wurde. (Für die Schwere des Zustandes spricht auch die Tatsache, daß 3 Patienten nach der Operation ad exitum kamen). Auch Moewes und Weinberg äußerten sich in diesem Sinne und sprachen im Hinblick auf Lymphopenie und Lymphozytose von einer relativen Bösartigkeit oder Gutartigkeit des Tumors.

Einen Zusammenhang zwischen Lymphozytenzahl und Zahl der roten Blutkörperchen habe ich, abgesehen von jenen Fällen, wo Lymphopenie und starke Anaemie als Zeichen eines fortgeschrittenen Stadiums zusammentrafen, nicht finden können: Lymphopenien sowie Lymphozytosen kamen sowohl bei hoher wie niedriger Zahl der roten Blutkörperchen in allen Stadien vor. Keineswegs habe ich das bestätigt gefunden, was Oswald Müller auf Grund einer einzigen Beobachtung folgerte: er fand bei einer Frau mit blutendem Uterus-Ca. eine Zunahme der Lymphozytenzahl von 25 auf 39% innerhalb eines halben Jahres. Während dieser Zeit hatten Hämoglobingehalt und Erythrozytenzahl abgenommen, der Allgemeinzustand hatte sich jedoch nicht verschlechtert. Daraus folgerte er: Die Lymphozytose sei eine wie bei anderen Anaemien durch chronische Blutverluste hervorgerufene Erscheinung. Demgegenüber fand ich unter meinen 10 Fällen mit Erythrozyten unter 2 000 000 nur zweimal eine Lymphozytose. Eher möchte ich die

Lymphozytose, wie das Stehenbleiben des Prozesses es zeigt, als Zeichen einer relativen Gutartigkeit ansehen.

Von anderen Leukozytenarten fehlten die eosinophilen Zellen von 223 Fällen in 61 Fällen und waren 7 mal vermehrt: zwischen 6 und 8%. Strauß und Rohnstein machten mehrfach die Beobachtung, daß mit der Zunahme der Kachexie die eosinophilen Leukozyten verringert, ja sogar zum Verschwinden gebracht wurden. Auch in meinen 10 Fällen mit ausgeprägter Anaemie (Erythrozyten unter 2 000 000) fehlten sie 5 mal und in den übrigen 5 Fällen waren die Werte sehr niedrig. Im selben Sinne bemerkte Zappert, daß die Vermehrung der Eosinophilen vorzugsweise jene Fälle von neoplasmatischer Erkrankung betraf, in denen die Kachexie noch nicht so weit vorgeschritten schien oder die Krankheit einen relativ langsamen Verlauf nahm. Bei einem bronchiogenen Ca. zählte ich 7% Eosinophile, während die übrigen 9 Lungencarcinome normale Werte zeigten. Ich führe dies besonders an, weil Strisower 2 Lungentumoren mit peribronchialer Ausbreitung beschrieb, die beide hochgradige Eosinophile bis zu 45,7% zeigten. Als Ursache nahm er mechanische Vagusreizung an. Ladwig fand bei einem bronchiogenen Ca. 10% Eosinophilie, nach der Operation 5% und nach Auftreten eines Recidivs wieder ein Ansteigen auf 9,1%. Er lehnt aber die Theorie der mechanischen Vagusreizung durch Tumorgewebe ab, da andere Symptome eines gesteigerten Vagustonus fehlten. Er erklärt die Eosinophilie durch die Anwesenheit des Tumors, ebenso Schellong, der bei einem Gallenblasen-Ca. mit Metastasen in der Leber Eosinophile zwischen 11,6 und 27,6% fand und sie auf abnorme Stoffwechsel- und Zerfallsprodukte zurückführt. Schellong erinnert auch an anaphylaktogene Vorgänge. Dazu sei bemerkt, daß in einem unserer Fälle von bronchiogenem Ca. typisches Bronchialasthma bestand. Sonst fand ich nie so hohe Werte für eosinophile Zellen. Die Monozyten waren in 21 Fällen vermehrt, lagen 17 mal zwischen 10 und 20% und 4 mal über 20%. Der höchste Wert betraf ein Magen-Ca. mit 46% Monozyten, ein Leber-Ca. mit 20%, ein Blasen-Ca mit 20% und ein Mamma-Ca. mit 28%. 13 mal fehlten Monozyten ganz. Das Verhalten zeigte nichts Typisches. Vermehrung und Fehlen von Monozyten wurden scheinbar in allen Stadien ohne Zusammenhang mit besonderen klinischen Symptomen gefunden. Kurpjuweit bringt einen Fall von Magen-Ca. mit einer Vermehrung der Monozyten von 3 auf 33% 6 Stunden ante exitum. Während er sonst jeglichen toxischen Einfluß des Tumors auf das Blutbild ablehnte, erklärte er diesen Befund durch „vom ulcerierten Tumor produzierte Toxine."

Mastzellen wurden in 52 Fällen gefunden zwischen 1 und 2%, nur zweimal betrugen sie 3%. Höhere Werte findet man selten. Ihrem Vorkommen wird in der Literatur keine Bedeutung beigemessen. Einen großen Raum nimmt in der haematologischen Literatur der Befund von Myelozyten bei Carcinom ein. Während sie bekanntlich normalerweise im Blut nicht vorhanden sind, kommen sie bei ausgeprägter Anaemie oder erheblicher Leukozytose als Ausdruck gesteigerter Blutregeneration bisweilen in geringer Prozentzahl oder auch nur in Bruchteilen eines Prozents vor. Eine

große Rolle spielen sie anscheinend bei Vorhandensein von Knochenmarkmetastasen. Zahlen von 20 und mehr Prozent sind in solchen Fällen beschrieben worden (Helmreich, Hirschfeld, Frese, Kurpjuweit u. a.); meist in Verbindung mit Anaemie oder Hyperleukozytose, selten mit Leukopenie, sodaß die Krankheitsbilder bisweilen mit perniciöser Anaemie identifiziert wurden. Ehrlich, Grawitz, Braun, Lazarus und Waldstein sprechen von perniciöser Anaemie mit Tumorbildung. Klinisch stimmen die Krankheitsbilder vollkommen überein, doch zeigt das Blutbild deutliche Unterschiede. Bei beiden findet man zwar fast immer neben der Anaemie ziemlich starke Aniso- und Poikilozytose, ferner Erythroblasten. Meist jedoch ist der Färbe-Index unter 1. Gegen die perniciöse Anaemie spricht auch die relative und absolute Leukozytose, wenn auch die Zahl der Leukozyten schwankt und gelegentlich Werte von nur 2500 im ccm gefunden wurden (Kurpjuweit, Harrington und Kennedy). In der Regel ist sie erhöht auf 10—40 000 und kann, wie in dem Fall von Kast (primäres Penis-Ca.) eine Zahl von 114—120 000 erreichen. Daß diese Werte gelegentlich auch ohne Knochenmarksmetastasen erreicht werden, führte ich schon an. Gegen den etwaigen perniciös-anaemischen Charakter dieser Fälle führt Kurpjuweit ferner an: die geringe Zahl der Megalozyten und Megaloblasten, die große Zahl der Myelozyten, die bei der perniciösen Anaemie, wenn überhaupt, nur in Bruchteilen eines Prozents vorkommen. Allerdings haben wir auch bei der perniciösen Anaemie nur in etwa 6% der Fälle Megaloblasten gefunden. Kurpjuweit kommt zu dem Schluß: „Treten mit dem Symptombild einer schweren Anaemie Myelozyten in größerer Zahl im Blute auf, so muß, auch wenn ein Primärtumor nicht konstatiert werden kann, die Diagnose maligner Tumor mit Knochenmarksmetastasen gestellt werden.“ Klinisch brauchen weder Primärtumor noch Knochenmarksmetastasen nachweisbar sein, wie ein von Schleip veröffentlichter Fall von latentem Magen-Ca. beweist. Im Blute fanden sich 7% Myelozyten bei 2,3 Millionen Erythrozyten, 40% Hämoglobin und 7—18 000 Leukozyten. Die Sektion deckte Tumor mit Metastasenbildung auf.

In meinem Material fand ich Myelocyten in 11 Fällen. 6 Fälle von Magen-Ca. und 1 Gallenblasen-Ca. zeigten Myelozyten von 0,5—1%. Die Zahl der roten Blutkörperchen schwankte bei diesen Kranken zwischen 1,7 und 3,5 Millionen. Nur zweimal betrug ihre Zahl 4—4,5 Millionen. Dagegen zählte ich 17 400 bzw. 15 800 Leukozyten in diesen Fällen. Bei einem Ca. ventriculi und einem Ca. (unklarer Herkunft) in abdomine stieg die Zahl der Myelozyten auf 3—4%, im letzteren Falle bei 24 000 Leukozyten Den höchsten Wert zeigte das schon erwähnte Mamma-Ca. mit 22—27% Myelozyten und 1% Myeloblasten. Ich sagte auch, daß in diesem Falle bei Bestehen eines großen Milztumors eine myeloische Leukaemie angenommen wurde. Der Fall ist damals nicht zur Sektion gekommen, sodaß Knochenmarksmetastasen nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnten. Von drei röntgonologisch und durch die Sektion bestätigten Fällen von Carcinose des Knochenmarks zeigten nur 2 Myelozyten im Blut. Ich führe das Blutbild an:

Name	Ery. (Mill.)	Hb.	Leuko.	Neutro.	Lympho.	Eos.	Mono.	Mast.	Myelo.
Sch. 55 J.	1,45	26%	43066	24	58	2	4	—	12
Z. 48 J.	3,8	80%	6000	42	48	2	7	—	1
J	2,68	—	5688	52	43	2	2	1	—

Hieraus ist ersichtlich, daß die Erythrozytenzahl teilweise abnorm niedrig liegt, die Zahl der Leukozyten dagegen im ersten Fall sehr hoch ist. Die Myelozyten waren nur im ersten Fall zahlreich und fehlten im dritten Fall ganz. Auch v. Roznowski fand in 2 Fällen (einer durch Sektion und beide röntgenologisch bestätigt) von ausgedehnter Metastasenbildung im Knochenmark keinen pathologischen Blutbefund trotz mehrmaliger Untersuchungen. Auffallend ist in meinen 3 Fällen die außerordentlich hohe Lymphozytenzahl. Daß es sich um Lymphozyten und nicht um Myeloblasten handelt, konnte ich im 3. Fall durch die Oxydasereaktion sicherstellen. Auch bei Kurpjuweit fand ich in 2 Fällen von Knochenmarkscarcinose Lymphozytenwerte von 31,5 bzw. 46%, bei Roznowski 42—47%, in zwei Fällen von Ladwig 31 bzw. 33%. Dieses Verhalten der Lymphozyten ist eigenartig gegenüber den Befunden bei Carcinomen anderer Lokalisation, zumal das Stadium bei Vorhandensein derartiger Metastasen fast immer schon fortgeschritten ist. Andererseits sind Fälle mit äußerst niedriger Lymphozytenzahl bis herab zu 2,2% (Kast), 3,0% (Harrington und Kennedy) beschrieben worden. Auch das Auftreten höherer Zahlen von Myelozyten ist als Reizungsmyelozytose, hervorgerufen durch Toxinwirkung, aufgefaßt worden. Eine gegenteilige Meinung hat Kurpjuweit vertreten. Er führt mechanische Momente als Ursache an und sagt: „Toxische Substanzen als Ursache, die das Knochenmark chemotaktisch beeinflussen, sind wohl auszuschließen, sonst müßten bei allen Krebskachexien ohne Knochenmarksmetastasen Myelozyten auftreten. Andererseits scheint es mir unwahrscheinlich, daß nur im Knochenmark der Tumor derartige Substanzen erzeugt. Meiner Meinung nach setzt die Blutveränderung erst mit dem Auftreten von Knochenmarksmetastasen ein, denn bei Krebskachexien ohne diese sind nur spärliche Myelozyten im Blut. Die Tumormassen engen das Knochenmark ein.“ — Dem ist entgegenzuhalten, daß nicht selten auch ohne Knochenmarksmetastasen höhere Myelozytenzahlen im Blute auftreten, wie aus den schon erwähnten Fällen von Sonnenfeld und einem Fall von Diabella und Entz hervorgeht: Der Blutbefund mit schwerer Anaemie und 10% Myelozyten ließ ausgedehnte Knochenmarksmetastasen erwarten. Bei der Sektion fand man trotz genauester Untersuchung nur 4—5 bohnengroße Metastasen im Knochenmark. In diesem Sinne äußert sich G. von Diaballa: „Das Auftreten höherer Myelozytenzahlen kann nicht als absolut maßgebend für die Diagnose Knochenmarksmetastasen angesehen werden, da es in Ausnahmefällen vorkommen kann, daß die mächtige Vermehrung der Myelozyten auf Geschwulsttoxine resp. auf die durch diese veranlaßte biologische Reaktion des Knochenmarks zurückzuführen ist.“ Und ebenso, möchte ich hinzufügen, gehen Knochenmarksmetastasen nicht immer mit dem Auftreten von Myelozyten einher.

Betrachten wir zusammenfassend die Ergebnisse unserer Untersuchungen, so müssen wir sagen: Ohne die Einwirkung toxischer Substanzen als Erklärung für das Auftreten so deutlicher Blutveränderungen bei Carcinom kommen wir nicht aus. Anaemie, Hyperleukozytose, Auftreten pathologischer Blutkörperchen, speziell von Myelozyten, Lymphopenie und Eosinopenie, haben ihre Bedeutung und können nicht allein durch Blutungen, Sekundärinfektion oder mechanische Momente erklärt werden. Besonders den Lymphozyten kann man eine zunächst prognostisch bedeutungsvolle Rolle beimessen, insofern als Lymphozytose für relative „Benignität", Lymphopenie für Malignität spricht. Die diagnostische Bedeutung der Lymphozyten für das Frühstadium des Carcinoms ist völlig unsicher, da Lymphopenie und Lymphozytose in annähernd gleicher Prozentzahl neben normalen Werten vorkommen, während für fortgeschrittene, insbes. metastierende Stadien die Lymphopenie, wie wir gesehen haben, typisch ist. Differential-diagnostisch spricht in Zweifelsfällen die Lymphopenie bei einem Kachektischen für das Bestehen eines Carcinoms.

Am Schlusse meiner Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. Curschmann für die liebenswürdige Ueberlassung des Themas sowie für die Unterstützung bei der Abfassung der Arbeit meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Literatur.

Besancon u. Labbé: Lehrbuch.
Cabot: Americ. Journ. 1900.
Ehrlich u. Lazarus: Die Anaemien, 1913.
Diaballa: Fol. haematol. Bd. 15, H. 1.
Frese: Deutsch. Arch. f. Klin. Med. Bd. 139.
Gassul: Fol. Haem. Arch. Bd. 21.
Grawitz: Dt. Med. Woch. 1893, Nr. 51 u. Lehrbuch.
Heine: Inaug. Diss. Rostock, 1921.
Helmreich: Dl. Med. W. 1921, Nr. 1.
Henry: Arch. f. Verdauungskrankheiten, 1898, Bd. 4.
Hofmann, A.: Zeitschr. f. Klin. Med. Bd. 33.
v. Jaksch: Zeitschr. f. Klin. Med. Bd. 33.
Kappis: Münch. Med. Wochenschr. 1907, Nr. 18.
Kurpjuweit: Deutsch. Arch. f. Klin. Med. Bd. 77.
Derselbe: Dt. Med. Woch. 1903, Nr. 21.
Lavedon: Cpt. rend. des. séauces de la soc. de biol. Bd. 91, N. 26
Ladwig: Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 32.
v. Limbeck: Klin. Pathologie des Blutes, Jena 1896.
Moewes: Zeitschr. f. Klin. Med. Bd. 89.
v. Morascewski: Zeitschr. f. Klin. Med. Bd. 33.
Moschkowski: Deutsch. Med. Woch. 1925, Nr. 51.
Müller, Oswald: Inaug. Diss. Berlin, 1909.
Naegeli: Lehrbuch.
Neubert: St. Petersburg, Med. W. 1889, Nr. 32.
Reinbach: Langenbecks Archiv, 1893, Bd. 46, S. 486.
Roessingh: Dt. Arch. f. Klin. Med. Bd. 139.
v. Raznowski: Zeitschr. f. Klin. Med. Bd. 81.
Schellong: Dt. Med. W. 1923, Nr. 50.
Schenk, Paul: Dt. Med. W. 1923, Nr. 50.
Schilling: Dt. Med. W. 1926, Nr. 24 und 25.
Schleip: Ztschr. f. Klin. Med. Bd. 59.
Schneyer: Ztschr. f. Klin. Med. Bd. 27.
Schur u. Löwy: Ztschr. f. Klin. Med. Bd. 40.
Sonnenfeld: Ztschr. f. Klin. Med. Bd. 111.
Strauß z. Rohnstein: Anaemien. Berlin 1901.
Strisower: Wiener Klin. W. 1923, Bd. 1.
Tuffier u. Milan: Assoc. franc. de Chir. 1901.
Vierth: Inaug. Diss. Rostock. 1919.
Waledinski: Dt. Med. W. 1911, Nr. 35.
Weinberg: Dt. Med. W. 1921, Nr. 29.
Zappert: Ztschr. f. Klin. Med. Bd. 23.

Lebenslauf.

Ich, Rudolf, Karl Theodor K o c h wurde geboren am 3. 1. 1904 zu Lauenburg i. Pommern als Sohn des Möbelfabrikanten Richard Koch. Ich besuchte die Volksschule und das Gymnasium zu Lauenburg und machte 1923 das Abiturium, studierte dann 2 Semester Naturwissenschaften, darauf Medizin in Göttingen, München, Berlin und Greifswald. Im Frühjahr 1926 machte ich das Physikum in Göttingen und im Sommer 1929 bestand ich das medizinische Staatsexamen in Greifswald. Als Medizinalpraktikant war ich 5 Monate in Flensburg tätig und seit 1. Februar 1930 bin ich an der Medizinischen Klinik zu Rostock. Am 19. September 1930 erhielt ich meine Approbation.